

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

17.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

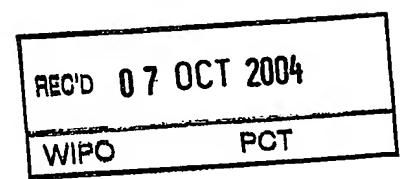
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 8月15日

出願番号  
Application Number: 特願2003-293829

[ST. 10/C]: [JP2003-293829]

出願人  
Applicant(s): 雪印乳業株式会社

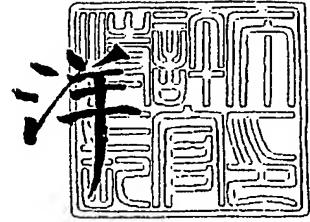


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月24日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3085752

【書類名】 特許願  
【整理番号】 SNMFP03815  
【あて先】 特許庁長官 今井 康夫 殿  
【国際特許分類】 A61K 38/17  
【発明者】  
  【住所又は居所】 埼玉県所沢市東新井町 287-20  
  【氏名】 元賣 瞳美  
【発明者】  
  【住所又は居所】 埼玉県川越市大袋新田 102-21  
  【氏名】 松山 博昭  
【発明者】  
  【住所又は居所】 埼玉県川越市大袋新田 846-11-304  
  【氏名】 森田 如一  
【発明者】  
  【住所又は居所】 埼玉県川越市南台 3-4-1-704  
  【氏名】 芹澤 篤  
【発明者】  
  【住所又は居所】 埼玉県川越市藤間 204-5  
  【氏名】 川上 浩  
【特許出願人】  
  【識別番号】 000006699  
  【氏名又は名称】 雪印乳業株式会社  
  【代表者】 高野瀬 忠明  
【代理人】  
  【識別番号】 100090941  
  【弁理士】  
  【氏名又は名称】 藤野 清也  
【手数料の表示】  
  【予納台帳番号】 014834  
  【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
  【物件名】 特許請求の範囲 1  
  【物件名】 明細書 1  
  【物件名】 図面 1  
  【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

ラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を有効成分とする骨形成促進剤。

【請求項2】

ラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を配合した骨形成促進用飲食品、医薬又は飼料。

【書類名】明細書

【発明の名称】骨形成促進剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、ラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を有効成分とする骨形成促進剤に関する。さらに、ラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を配合した骨形成促進用飲食品、医薬又は飼料に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、高齢化に伴い、骨粗鬆症、骨折、腰痛等の各種骨疾患が増加する傾向にある。骨組織においては、絶えず骨形成と骨吸収が営まれており、若い時には骨形成と骨吸収のバランスが保たれているが、加齢に伴い種々の原因でそのバランスが骨吸収に傾く（アンカッピング）。そして、この状態が長期間続くと骨組織が脆くなり、骨粗鬆症、骨折、腰痛等の各種骨疾患を生じることになる。このアンカッピングを防止することができれば、骨粗鬆症、骨折、腰痛等の各種骨疾患を予防することができると考えられている。

従来より、アンカッピングを防止し、各種骨疾患を予防あるいは治療する方法として、（1）食餌によるカルシウム補給、（2）軽い運動、（3）日光浴、（4）薬物治療等が行われている。食餌によるカルシウム補給には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等のカルシウム塩や卵殻、魚骨粉等の天然カルシウム剤が使用されている。しかし、これらは必ずしも経口摂取に適している素材であるとはいえない。軽い運動はジョギングや散歩等が良いとされるが、体が弱っている場合は軽い運動も厄介なものであり、まして寝たきりの老人では殆ど運動できない。日光浴は活性化ビタミンD3の補給という点では良いとされているが、これだけでは不充分である。薬物投与には、1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD3やカルシトニン製剤等が使用されており、骨粗鬆症の治療には有効であるということが知られている。しかし、これらの物質は医薬そのものであり、食品素材として使用可能なものではない。

【0003】

一方、本発明者らは、食品素材として使用可能な骨形成促進作用や骨吸収抑制作用を有する物質を得るために、乳中に存在する骨形成促進因子及び骨吸収抑制因子を探索し続けてきた。本発明者らは、その過程において、ラクトパーオキシダーゼが骨芽細胞の分化を促進することによって、骨形成促進作用を有することを見出した。骨芽細胞は骨形成で中心的な役割を果たしている細胞で、骨組織表面に存在し、骨基質タンパク質を分泌している。この骨基質タンパク質にリン酸カルシウムの結晶が沈着し硬い骨組織が出来上がる。一方、破骨細胞は造血幹細胞から発生し、海綿骨表面に存在し、骨を溶解する細胞である。破骨細胞が骨基質を溶解し（骨吸収）、その後、骨芽細胞が骨基質を合成することによって、骨の形成や成長（モデリング）、代謝（リモデリング）が起こると考えられている。本願発明は、ラクトパーオキシダーゼが、この骨代謝において骨形成で中心的な役割を果たしている骨芽細胞の分化を促進することによって、骨形成促進作用を有し、また、骨強化作用を有することを見出したものである。

ラクトパーオキシダーゼは、乳中に多く存在し、ヘム鉄を含む分子量約8万の糖タンパク質である。ラクトパーオキシダーゼ含量は、人乳中に比べ牛乳中に多く、人乳中では0.01mg/100ml以下であるのに対し、牛乳中では約3mg/100mlである。また、ラクトパーオキシダーゼの機能としては、過酸化水素の存在下で、様々な物質を酸化する。すなわち、チオシアン酸（SCN<sup>-</sup>）がラクトパーオキシダーゼにより酸化された場合に生ずるヒポチオシアネート（OSCN<sup>-</sup>）は、ある種の微生物の増殖を阻害する。SCN<sup>-</sup>は体内での代謝産物であり、通常乳中に存在しているため、過酸化水素を産生する微生物は牛乳中のラクトパーオキシダーゼによる増殖阻害を受けてしまう。このようにラクトパーオキシダーゼは、乳が有する抗菌作用の一つとして機能していると考えられ、ラクトパーオキシダーゼシステムとも呼ばれている。ラクトパーオキシダーゼの利用に関しては、発酵乳にラクトパーオキシダーゼを配合することによって、製品の流通及び保存中の過度の酸味上

昇を抑制し、賞味期間を通して適切な酸味を維持する技術（例えば、特許文献1参照。）、老化防止剤（例えば、特許文献2参照。）、低う蝕栄養組成物（例えば、特許文献3参照。）、動物の皮膚病治療剤（例えば、特許文献4参照。）等が知られているが、骨芽細胞分化促進作用を有することは未だ明らかにされておらず、骨強化の目的では利用されていない。

#### 【0004】

乳の骨強化作用について、本出願人は、乳中に微量にしか存在しない塩基性タンパク質に骨芽細胞増殖促進作用、骨強化作用及び骨吸収抑制作用があることを見出し特許出願した（例えば、特許文献5参照。）。しかし、その塩基性タンパク質中に含まれているラクトパーオキシダーゼに骨形成促進作用があることは知られていない。

【特許文献1】 W092/13064号公報

【特許文献2】 特開平5-124980号公報

【特許文献3】 特開平9-107917号公報

【特許文献4】 特開平7-233086号公報

【特許文献5】 特開平8-151331号公報

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0005】

本発明者らは、骨芽細胞増殖促進作用、骨強化作用及び骨吸収防止作用を有する物質を探索している過程で、ラクトパーオキシダーゼが骨芽細胞の分化を促進することによって、骨形成促進作用及び骨強化作用を有することを見出した。そして、ラクトパーオキシダーゼの分解物も骨芽細胞の分化を促進することによって、同様の作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

したがって、本発明は、ラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を有効成分とする新規な骨形成促進剤を提供することを課題とする。また、本発明は、ラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を配合して骨形成促進作用を賦与した飲食品、医薬品又は飼料を提供することを課題とする。

骨粗鬆症という疾病的性質上、日常の食事の中で、嗜好的にも問題なく、長期的・直接的に経口摂取することができ、また、直接的に骨形成促進作用を骨に付与し、骨粗鬆症の予防又は改善治療効果が期待できるような、骨形成促進剤及び骨形成促進用飲食品、医薬又は飼料の提供を課題とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

ラクトパーオキシダーゼは哺乳動物の乳から調製する。給源としては、ウシ、水牛、ヒト、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ等の乳があげられる。ラクトパーオキシダーゼは、公知の物質であって、それを製造するには、公知の方法、例えば脱脂乳や乳清等の乳原料を陽イオン交換樹脂と接触させて塩基性タンパク質を吸着させ、これを0.1～1.0Mの塩濃度で溶出し、逆浸透(RO)膜や電気透析(ED)法等により脱塩及び濃縮し、必要に応じて乾燥することにより得ることができる。また、スルホン化担体を用いてラクトパーオキシダーゼを精製する方法（特開平3-109400号公報）を工業的に有利に利用することもできる。また、本願発明では、遺伝子工学的手法により生産されたラクトパーオキシダーゼ、例えば国際特許出願第W091-06639号明細書に記載された組換えLPO等も使用し得る。なお、ラクトパーオキシダーゼは市販の製品もあり、シグマ（Sigma）社及びセデルマ（Sederma）社等から販売されている。

#### 【0007】

ラクトパーオキシダーゼ分解物は、上記のラクトパーオキシダーゼをトリプシン、パンクレアチン、キモトリプシン、ペプシン、パパイン、カリクレイン、カテプシン、サーモライシン、V8プロテアーゼ等のタンパク質分解酵素で分解したペプチド混合物であり、分子量が10,000以下となるように分解するのが好ましい。

#### 【発明の効果】

## 【0008】

本発明のラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を有効成分とする骨形成促進剤、及びラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を配合した骨形成促進用飲食品、医薬、飼料等は、骨芽細胞の分化を促進することによって、骨形成作用が促進されることから、骨強化作用を有し、また骨粗鬆症等の各種骨疾患の予防や改善に有用である。また、本発明の骨形成促進剤及び骨形成促進用飲食品は、原料の入手が容易であり、常に一定の品質が得られ、複雑な工程を必要としないで安価に製造でき、また大量調製することができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0009】

本発明の骨形成促進剤を投与するに際しては、ラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物をそのままの状態で用いることもできるが、必要に応じ、常法に従い、乳糖、澱粉等で賦型して、粉末剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤としたり、あるいはドリンク剤等に製剤化して用いることもできる。さらには、このラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を、牛乳、乳飲料、コーヒー飲料、ジュース、ゼリー、ビスケット、パン、麺、ソーセージ等の飲食品に配合して、骨芽細胞の分化を促進することによって、骨形成促進を図ることも可能である。さらに、塩化カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、卵殻、牛乳由来のカルシウム等の吸収性が良好なカルシウム剤を併用することにより、骨形成促進作用を一層高めることができる。また、これらの有効成分を飼料に含有させて、家畜や家禽等の骨形成を促進させることもできる。

## 【0010】

骨形成促進効果を得るためには、本発明の骨形成促進剤、及び骨形成促進用飲食品の有効量として、成人において、固体物換算でラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を10mg/日以上、経口摂取することが望ましい。そして、骨形成促進剤には、固体物換算でラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を5mg～100g/100g、骨形成促進用飲食品には、固体物換算でラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を5mg～10g/100g配合することが望ましい。

## 【0011】

このように、本発明の骨形成促進剤を摂取することにより、骨芽細胞の分化を促進することによって、骨形成が促進され、骨粗鬆症等の各種骨疾患を予防又は改善することができる。また、骨強化作用も認められた。なお、ラクトパーオキシダーゼは、元来、乳由来の成分であり、ラットにおける急性毒性は認められなかった。

## 【0012】

以下に実施例及び試験例を示し、本発明についてより詳細に説明するが、これらは単に例示するのみであり、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

## 【実施例1】

## 【0013】

陽イオン交換樹脂であるスルホン化キトパール（富士紡績社製）400gを充填したカラム（直径5cm×高さ30cm）を脱イオン水で十分に洗浄した後、このカラムに未殺菌脱脂乳40l（pH 6.7）を流速25ml/minで通液した。通液後、カラムを脱イオン水で十分洗浄し、1.5M塩化ナトリウムを含む0.02M炭酸緩衝液（pH 7.0）で溶出した。そしてラクトパーオキシダーゼを含有する溶出画分をS-Sepharose FFカラム（アマシャムバイオサイエンス社製）に吸着させ、脱イオン水で十分洗浄し、10mMリン酸緩衝液（pH 7.0）で平衡化した後、0～1M NaClのリニアグラジエントで吸着した画分を溶出し、ラクトパーオキシダーゼを含む画分を回収した。そしてその画分をHiLoad 16/60 Superdex 75 pg（アマシャムバイオサイエンス社製）を用いたゲル濾過クロマトグラフィーで処理し、ラクトパーオキシダーゼ11gを得た。なお、このようにして得られたラクトパーオキシダーゼの純度は91%であり、そのまま骨形成促進剤として使用可能である。

## 【実施例2】

## 【0014】

実施例1で得られたラクトパーオキシダーゼ5mgを水10mlに懸濁し、最終濃度0.01重量%となるようタンパク質分解酵素であるトリプシン（シグマ社製）を加え、37℃で1時間酵素処理した。そして、90℃で5分間加熱処理して酵素を失活させた後、凍結乾燥してラクトパーオキシダーゼ分解物 4.1mgを得た。このようにして得られたラクトパーオキシダーゼ分解物をゲルろ過法で分析したところ、このラクトパーオキシダーゼ分解物の分子量は10,000以下であることがわかった。

【試験例1】

【0015】

実施例1で得られたラクトパーオキシダーゼ及び実施例2で得られたラクトパーオキシダーゼ分解物について骨芽細胞分化促進作用を調べた。すなわち、ヒト由来前骨芽細胞MG63細胞を10%牛胎児血清を含むDMEM培地（Flow Laboratories社製）で、 $2 \times 10^4$ /mlの細胞数で96穴プレートに播種し、5%CO<sub>2</sub>存在下、37℃で4日間培養し、試験用培養細胞とした。そして、培地を1%牛胎児血清を含む培地に交換し、実施例1で得られたラクトパーオキシダーゼ溶液を最終濃度10、及び100μg/mlとなるように、また、実施例2で得られたラクトパーオキシダーゼ分解物溶液（90℃で5分間加熱処理したものと未加熱処理のもの）を最終濃度100μg/mlとなるように培地に添加して、37℃で5日間培養した。培養上清を回収し、Procollagen Type I C-peptide EIA Kit (Takara MK101)にて培養上清中のI型コラーゲン量を測定することにより骨芽細胞分化促進活性を調べた。コントロールとして、ラクトパーオキシダーゼ無添加のものを用いた。コラーゲン量は、それぞれのサンプルのI型コラーゲン測定量の、コントロールのI型コラーゲン測定量に対する割合（%）で表した。その結果を表1に示す。

【0016】

【表1】

	最終濃度	コラーゲン量（%）
コントロール（無添加）	—	100±6
実施例1	10 μg/ml	191±4
実施例1	100 μg/ml	188±6
実施例2	100 μg/ml	191±13
実施例2（未加熱）	100 μg/ml	224±11

【0017】

実施例1で得られたラクトパーオキシダーゼ及び実施例2で得られたラクトパーオキシダーゼ分解物を添加した群はいずれもコントロール（ラクトパーオキシダーゼ無添加）群に比べI型コラーゲン量が増加しており、骨芽細胞分化促進作用を有することが判った。また、ラクトパーオキシダーゼ分解物のほうが、ラクトパーオキシダーゼよりI型コラーゲン量の産生が多くなる傾向があり、より強い骨芽細胞増殖活性を有することが判った。

【試験例2】

【0018】

実施例1で得られたラクトパーオキシダーゼについて、動物実験により骨強化作用を調べた。動物実験には4週齢のSD系雌ラットを用いた。1週間の予備飼育後、卵巢摘出手術を施し、その後、カルシウム欠乏食で5週間飼育して動物実験に供した。なお、卵巢を摘出し、カルシウム欠乏食で5週間飼育したラットは、明らかに骨粗鬆症状態にあった。

この骨粗鬆症状態を惹起したラットを1群6匹ずつ、ラクトパーオキシダーゼ無添加の対照群（A群）、ラクトパーオキシダーゼ1.0重量%投与群（B群）の2試験群に分け、それぞれ表2に示す試験飼料で4ヶ月と1週間飼育した。なお、各試験飼料の窒素含量(17.06%)が同様となるようカゼインで調整した。また、各試験飼料については、100g当たり、カルシウム300mg、リン230mg及びマグネシウム50mgを配合した。

## 【0019】

【表2】

	A群	B群
カゼイン	20.0	18.9 (重量%)
コーンスターチ	15.0	15.0
セルロース	5.0	5.0
コーン油	5.0	5.0
ビタミン混合	1.0	1.0
ミネラル混合	2.65	2.65
蔗糖	51.05	51.15
D L-メチオニン	0.3	0.3
ラクトパーオキシダーゼ(実施例1)	—	1.0

## 【0020】

4ヶ月と1週間後、各試験群のラットの両側大腿骨及び脛骨を摘出し、大腿骨については骨破断力測定装置（レオメータ・マックス RX-1600型、アイテクノ製）で骨強度を測定した。その結果を図1に示す。これによると、大腿骨破断応力は、対照群（A群：LPO無添加）に比べ、ラクトパーオキシダーゼ投与群（B群:LPO）で高い値を示した。

## 【実施例3】

## 【0021】

## (骨形成促進剤の製造)

実施例1で得られたラクトパーオキシダーゼ100mgに、含水結晶ぶどう糖93.4g、炭酸カルシウム5g、シュガーエステル1g、香料0.5gを加え、混和した後、タブレット状に打錠して、本発明の骨形成促進剤を製造した。

## 【実施例4】

## 【0022】

## (骨形成促進用乳飲料の製造)

実施例1で得られたラクトパーオキシダーゼを、11当たり1gとなるように生乳に添加し、均質圧力120kg/cm<sup>2</sup>でホモゲナイズした後、75°Cで15秒間加熱殺菌して、本発明の骨形成促進用乳飲料を製造した。

## 【実施例 5】

## 【0023】

## (骨形成促進用乳飲料の製造)

実施例 2 で得られたラクトパーオキシダーゼ分解物を、 1 l当たり 1g となるように生乳に添加し、 均質圧力  $120\text{kg}/\text{cm}^2$  でホモゲナイズした後、  $75^\circ\text{C}$  で 15 秒間加熱殺菌して、 本発明の骨形成促進用乳飲料を製造した。

## 【実施例 6】

## 【0024】

## (骨形成促進用飲料の製造)

実施例 1 で得られたラクトパーオキシダーゼ 40g を、 乳酸で pH 3.2 に調整した脱イオン水 50 l に溶解した後、 砂糖 1kg、 香料 10g を溶解して、  $90^\circ\text{C}$  で 15 秒間加熱殺菌を行った。 これを 50 ml ずつ 蓋付きガラス瓶に密封充填し、 本発明の骨形成促進用飲料を製造した。

## 【実施例 7】

## 【0025】

## (骨形成促進用ビスケットの製造)

実施例 1 で得られたラクトパーオキシダーゼ 0.005(重量%)、 小麦粉 50.0(重量%)、 砂糖 20.0(重量%)、 食塩 0.5(重量%)、 マーガリン 12.5(重量%)、 卵 12.1(重量%)、 水 3.7(重量%)、 炭酸水素ナトリウム 0.1(重量%)、 重炭酸アンモニウム 0.2(重量%)、 炭酸カルシウム 0.5(重量%) の割合で原料を混合し、 ドウを作成して成型した後、 焙焼して、 本発明の骨形成促進用ビスケットを製造した。

## 【実施例 8】

## 【0026】

## (骨形成促進用ゼリーの製造)

実施例 1 で得られたラクトパーオキシダーゼ 0.0005(重量%)、 果糖 20.0(重量%)、 グラニュー糖 15.0(重量%)、 水飴 5.0(重量%)、 寒天 1.0(重量%)、 香料 0.11(重量%)、 カルシウム 0.1(重量%)、 水 58.39(重量%) の割合で原料を混合した後、 容器に充填し、 加熱滅菌して、 本発明の骨形成促進用ゼリーを製造した。

## 【実施例 9】

## 【0027】

## (骨形成促進用プロセスチーズの製造)

実施例 1 で得られたラクトパーオキシダーゼ 0.005(重量%)、 ゴーダチーズ 43.0(重量%)、 チェダーチーズ 43.5(重量%)、 クエン酸ナトリウム 2.0(重量%)、 乳由来カルシウム 1.0(重量%)、 水 10.5(重量%) の割合で原料を混合した後、  $85^\circ\text{C}$  で乳化して、 本発明の骨形成促進用プロセスチーズを製造した。

## 【実施例 10】

## 【0028】

## (骨形成促進用乳児用調製粉乳の製造)

実施例 1 で得られたラクトパーオキシダーゼ 0.001(重量%)、 脱脂乳 75.61(重量%)、 乳清タンパク質濃縮物 2.36(重量%)、 乳糖 13.86(重量%)、 ミネラル混合物 0.32(重量%)、 水溶性ビタミン混合物 0.32(重量%)、 脂溶性ビタミンを含む脂肪 7.53(重量%) の割合で原料を混合し、 本発明の骨形成促進用乳児用調製粉乳を製造した。

## 【実施例 11】

## 【0029】

## (ドッグフードの製造)

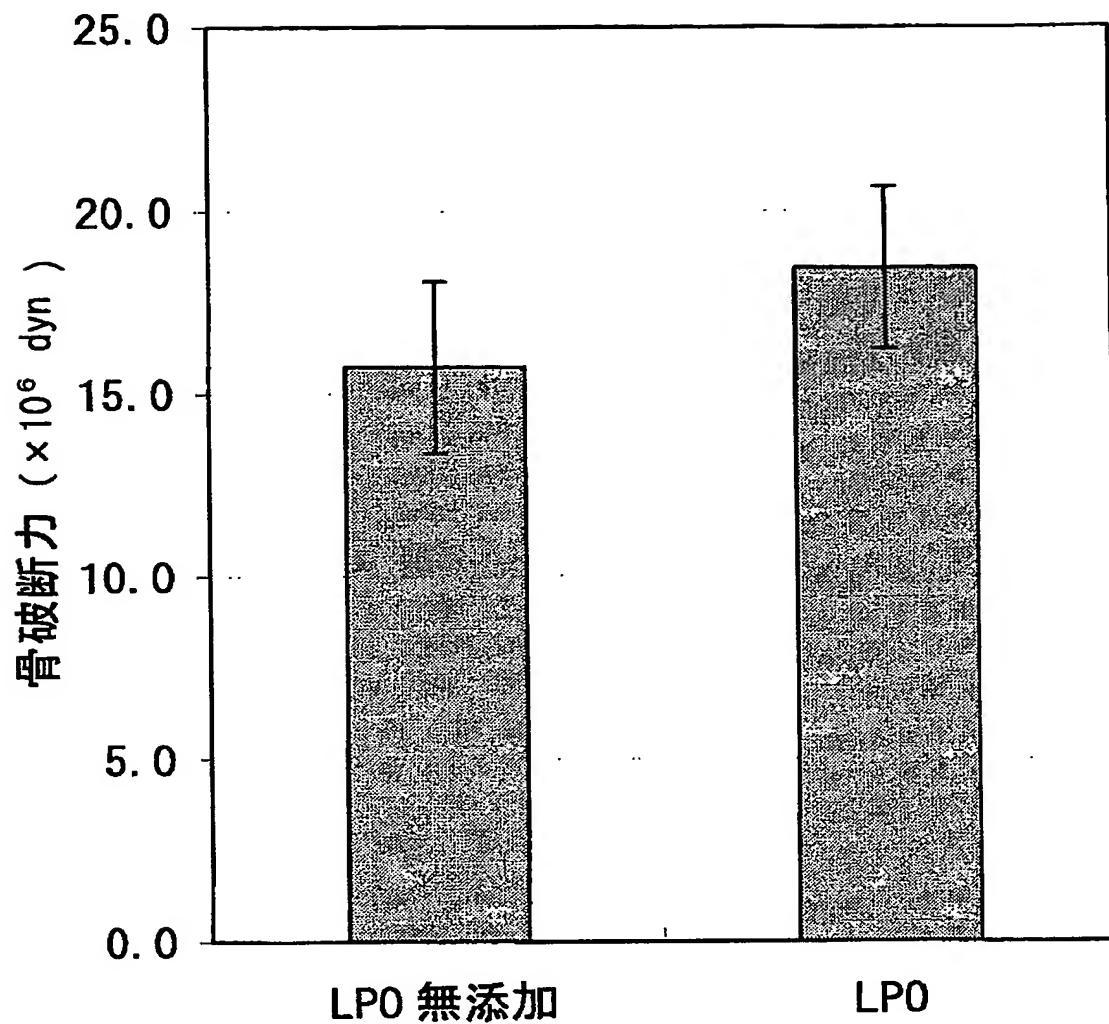
実施例 1 で得られたラクトパーオキシダーゼ 0.001(重量%)、 大豆粕 12.0(重量%)、 脱脂粉乳 14.0(重量%)、 大豆油 4.0(重量%)、 コーン油 2.0(重量%)、 パーム油 28.0(重量%)、 トウモロコシ澱粉 15.0(重量%)、 小麦粉 9.0(重量%)、 ふすま 2.0(重量%)、 ビタミン混合物 9.0(重量%)、 ミネラル混合物 2.0(重量%)、 セルロース 3.0(重量%) の割合で原料を混合して、 本発明の骨形成促進用イヌ飼育用飼料(ドッグフード)を製造した。

## 【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】骨粗鬆症ラットに本発明の実施例1で得られたラクトパーオキシダーゼを投与した場合の大軸骨破断応力の対照（ラクトパーオキシダーゼ無添加）との比較を表す。

【書類名】 図面  
【図 1】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】 骨芽細胞の分化を促進することによって、骨形成を促進する骨形成促進剤及び骨形成促進用飲食品の提供。

【解決手段】 ラクトパーオキシダーゼ及び／又はラクトパーオキシダーゼをトリプシン等のプロテアーゼで分解した分解物を有効成分とする、骨芽細胞の分化を促進することによって骨形成を促進する骨形成促進剤及び、ラクトパーオキシダーゼ及び／又はその分解物を配合した骨形成促進用飲食品。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-293829
受付番号	50301350569
書類名	特許願
担当官	笹川 友子 9482
作成日	平成15年 8月18日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】	平成15年 8月15日
-------	-------------

特願 2003-293829

出願人履歴情報

識別番号 [000006699]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住所 北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号  
氏名 雪印乳業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**